

Sonia Regina da Silva Carvalho*
Ricardo Marques Dias**
Denise Duprat Neves***

Hiperreactividade brônquica na sarcoidose

Airway responsiveness in sarcoidosis

Recebido para publicação/received for publication: 04.10.26
Aceite para publicação/accepted for publication: 04.12.29

Resumo

O objectivo foi identificar a hiperreactividade brônquica em doentes com sarcoidose através do teste de broncoprovocação (TBP) com metacolina, correlacionando os resultados funcionais com as características da radiografia do tórax, sintomas respiratórios, actividade e tempo de doença. A casuística foi composta de 17 casos de sarcoidose, 20 de asma e de 21 assintomáticos. Utilizámos a técnica de broncoprovocação ao nível de volume corrente, com débito de fluxo constante e concentrações crescentes e sucessivas de metacolina de 0,125 a 16mg/ml. A determinação do VEF₁ foi feita, em cada etapa,

Abstract

The purpose of this study was to measure airway responsiveness in patients with sarcoidosis using bronchoprovocation test with methacholine (BPT) in comparison to roentgenographic findings, respiratory symptoms, activity and duration of the disease. There were 17 patients with Sarcoidosis, 20 asthmatics and 21 asymptomatics. We used the tidal breathing method with standardizes output for the nebulizers. We administered increasing and successively concentrations of methacholine beginning with 0.125 to 16mg/ml. The responses were measured by changes in FEV₁ or the final

* Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Mestre pela Universidade Federal Fluminense.

** Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Doutor pela Escola Paulista de Medicina

*** Professora Adjunta da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Doutora pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Local da realização do estudo: Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:

Sonia Regina da Silva Carvalho. Ladeira Machado Sobrinho, 82. Mangaratiba, Rio de Janeiro – Brasil – CEP 23860000.

E-mail: csvmarlin@ig.com.br

após 30 e 90 segundos das nebulizações. O exame foi interrompido quando houve queda maior ou igual a 20% do VEF₁ ou após atingirmos a última concentração. Os valores foram expressos como a concentração de metacolina necessária para causar uma queda do VEF₁ de 20% (CP20). A prova broncodilatadora foi realizada após o TBP em todos os doentes. Verificámos que 4 doentes com sarcoidose tiveram TBP positivo, 3 deles com CP20 < 8 mg/ml. Estes tinham adenomegalia hilar bilateral e doença em actividade com evolução de mais de 2 anos. No grupo da asma, todos tiveram TBP positiva. Nos assintomáticos, todos foram negativos. A broncodilatação positiva ocorreu em 6 casos na sarcoidose, 20 na asma e 8 nos assintomáticos. Concluimos que: (a) a hiperreactividade brônquica foi encontrada em 17,6% dos doentes com sarcoidose, grau 1 e activa; b) dentre os pacientes sintomáticos com sarcoidose, 50% apresentaram TBP positivo; (c) o TBP positivo foi capaz de discriminar o grupo da asma dos assintomáticos.

Rev Port Pneumol 2005; XI (2): 97-110

Palavras-chave: Sarcoidose, hiperreactividade brônquica, teste de broncoprovocação, metacolina, testes de função pulmonar, asma.

concentration was reached. The results were expressed as the concentration of methacholine causing 20% fall in FEV₁ (PC20). Aerosolized bronchodilator was given at the completion of all tests. There were 4 patients with sarcoidosis who had positive BPT, 3 of them with PC20 < 8mg/ml associated with respiratory symptoms, bilateral hilar adenopathy, more than two-year duration and active disease. All the asthmatic subjects had positive BPT with CP20 < 8mg/ml. The entire asymptomatic group had negative BPT. Positive bronchodilator response was reached in 6 patients with sarcoidosis, 20 asthmatics and 8 asymptomatic subjects. We concluded that: (a) airway responsiveness can be reached in 17.6% patients with sarcoidosis related to bilateral hilar adenopathy, chronic and active disease; (b) 50% of sarcoidosis patients with cough and/or wheeze had positive BPT, (c) the BPT was able to discriminate asthmatic from asymptomatic subjects.

Rev Port Pneumol 2005; XI (2): 97-110

Key words: Sarcoidosis, airway responsiveness, bronchoprovocation test, methacholine, pulmonary function tests, asthma.

Introdução

A hiperreatividade brônquica é definida como uma alteração do tónus brônquico, com conseqüente estreitamento, decorrente de um estímulo, que pode ser demonstrado em laboratório através dos testes de broncoprovocação.

Os estudos com testes de broncoprovocação foram iniciados no início do século XX e, após padronizações em meados dos anos 60, tornaram-se um método auxiliar no diagnóstico da asma. Outras doenças foram alvo de estudos utilizando essa técnica.

O estudo da hiperreatividade brônquica na sarcoidose é pobre em publicações, com resultados conflitantes e pouco esclarecedores sobre seu papel na doença ^{1,2,3}.

Este trabalho tem como objectivo principal verificar a presença de hiperreatividade brônquica em doentes portadores de sarcoidose através do teste de broncoprovocação com metacolina. Relacionar os resultados com a radiografia do tórax, a sintomatologia respiratória, o tempo e a actividade da doença. Ao mesmo tempo, testar o sistema de captação de informações e a padronização do teste de broncoprovocação entre os indivíduos assintomáticos e os portadores de asma.

Doentes e métodos

A casuística foi composta de 17 doentes com sarcoidose, selecionados no ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (HUGG - UNIRIO). A selecção ocorreu de modo sequencial, em função do aprazamento ambulatorial e, conseqüentemente, da procura por cuidados médicos. Todos os doentes foram submetidos a investigação

Introduction

Bronchial hyperreactivity is defined as an alteration in bronchial tone with consequent narrowing resulting from stimulus, which can be demonstrated in the laboratory though bronchoprovocation tests.

Studies using bronchoprovocation tests began at the beginning of the 20th Century and following standardization in the 1960s, became a supplementary method to diagnose asthma. Other diseases were studied using this method.

Published studies on bronchial hyperreactivity in sarcoidosis are scarce, with results that contradict and which shed little light on its role in the disease ^{1,2,3}.

The main aim of this study is to verify the presence of bronchial hyperreactivity in patients with sarcoidosis by using the bronchoprovocation test with methacholine, comparing the results with thorax radiograph, respiratory symptoms and duration and activity of disease. At the same time, the study aims to test systems of gathering information and the standardization of the bronchoprovocation test between asymptomatic subjects and asthma patients.

Patients and methods

The study was effected using 17 sarcoidosis patients selected from the pulmonology outpatient unit at the Gaffrée and Guinle Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro (HUGG – UNIRIO). Selection of patients followed on from their referral for outpatient medical care. All patients underwent a diagnostic investigation consisting of a physical exam, laboratory and radiographic tests, functional respiratory evaluation, histopathologic test and the Kveim-Siltzbach test. Radiological changes were classified in

Os estudos com testes de broncoprovocação (...) tornaram-se um método auxiliar no diagnóstico da asma

Local do estudo

Classificação das alterações radiológicas

Avaliação funcional respiratória

Avaliação laboratorial

Classificação dos doentes

diagnóstica composta por história clínica, exame físico, exames laboratoriais e radiológicos, avaliação funcional respiratória, exame histopatológico e teste de Kveim-Siltzbach. As alterações radiológicas foram classificadas conforme a proposta de Siltzbach¹, por meio da radiografia simples do tórax em incidência pósterio-anterior e perfil, a saber: Tipo I – presença de adenomegalia hilar bilateral; Tipo II – presença de adenomegalia hilar bilateral associada a infiltrado parenquimatoso; e Tipo III – presença de anormalidades radiológicas restritas ao parênquima pulmonar. Os doentes foram submetidos a avaliação funcional respiratória pela espirografia, com registo de curvas volume – tempo (V-T) e fluxo – volume (F-V) conforme as recomendações da ATS⁴. A avaliação laboratorial da sarcoidose foi feita com a dosagem da enzima conversora da angiotensina no sangue, calcemia e calciúria de 24 horas, hemograma, eletroforese de proteínas e provas de função hepática. Os doentes foram classificados em activos ou inactivos levando-se em consideração as alterações encontradas na rotina proposta para o diagnóstico. Foram classificados como activos quando apresentavam pelo menos uma das seguintes condições clínicas: lesões pulmonares progressivas, eritema nodoso demorado, lesões cutâneas deformantes, lesões oftalmológicas ou neurológicas progressivas, associadas ou não a alterações laboratoriais, como a hipercalcemia e/ou hipercalciúria, elevação da enzima conversora da angiotensina, padrão de alveolite no lavado bronquioalveolar ou distúrbio progressivo da função pulmonar. Avaliámos também os doentes em relação à presença de dispneia e/ou tosse e/ou sibilância.

accordance with Siltzbach's proposal¹, by means of a simple front-back and profile thorax radiograph to determine: Type 1 – presence of bilateral hilar adenopathy, Type II – presence of bilateral hilar adenopathy associated with infiltrated parenchyma and Type III – presence of radiographic abnormalities restricted to pulmonary parenchyma. Patients underwent functional respiratory evaluation by spirometry, with measuring of volume-time (V-T) and flow-volume (F-V) in accordance with the recommendations of the ATS⁴. Laboratory evaluation of sarcoidosis was made with a dose of angiotensin enzyme converter in the blood, 24-hour calcaemia and calciuria, haemogram, protein electrophoresis and hepatic function tests. Patients were classified as active or inactive, taking into consideration changes found in the routine proposed for diagnosis. The patients were classified as active when they presented at least one of the following clinical conditions: advanced pulmonary lesions, delayed erythema nodosum, deforming cutaneous lesions, ophthalmic lesions or progressive neurologic dysfunctions, associated or not to laboratory alterations such as hypercalcaemia and /or hypercalciuria, raised angiotensin enzyme converter, pattern of alveolitis in bronchoalveolar lavage or progressive disturbance in pulmonary function. Patients were also evaluated in relation to the presence of dyspnoea and/or cough and/or wheezing.

Twenty subjects with bronchial asthma were selected. All the individuals included had been previously diagnosed with asthma, both by a clinical diagnosis and also by spirometry, V-T and F-V curves, with a bronchodilator test. All used beta-adrener-

Foram seleccionados 20 doentes com asma brônquica. Todos os indivíduos já tinham diagnóstico prévio de asma clínico e por espirografia, curvas V-T e F-V, com prova broncodilatadora. Todos faziam uso esporádico de broncodilatadores beta-adrenérgicos e nunca fizeram uso de corticoterapia inalatória ou sistémica.

Para o grupo dos assintomáticos foram seleccionados 21 indivíduos, membros do corpo docente, discente e técnico-administrativo da UNIRIO. Observámos os seguintes critérios para composição do grupo: ausência de queixas respiratórias, exame físico normal e espirografia composta por curvas V-T e F-V, com valores na faixa da normalidade.

Todos os grupos foram divididos em subgrupos de fumadores e não fumadores, levando-se em consideração a definição de fumador como sendo o indivíduo que fumou mais de 20 maços na vida .

Critérios de exclusão – Para todos os grupos foram observados os critérios de exclusão, conforme recomendações da *European Respiratory Society* para o teste de broncoprovocação⁵.

Protocolo do teste de broncoprovocação – Foi utilizado o protocolo completo, de 0,125 a 16mg/ml de metacolina, recomendado pela *European Respiratory Society*⁵, para broncoprovocação a nível de volume corrente e com débito constante. Neste protocolo é determinado o valor do VEF₁ após inalações de concentrações crescentes de metacolina. O VEF₁ foi determinado através da técnica de obtenção das curvas de CVF. Para as curvas de CVF foram utilizados os critérios de rejeição preconizados pela ATS⁴. O equipamento utilizado foi: o espirógrafo Stead-Wells (Warren E. Collins), compres-

gic bronchodilators sporadically and had never used inhalatory or systemic corticotherapy.

Twenty-one teachers, students and administration staff at UNIRIO were selected as the control group. The following factors were observed in the group: absence of respiratory complaints, normal physical examination and spiograph with V-T and F-V curves showing values within normal parameters. All the groups were divided into subgroups of smokers and non-smokers, based on the definition of a smoker as an individual who had smoked more than twenty packs in their life.

Exclusion criteria: The recommendations of the European Respiratory Society on criteria for exclusion for the bronchoprovocation test were observed⁵.

Bronchoprovocation test guidelines: The full guidelines recommended by the European Respiratory Society⁵, from 0.125 to 16 mg/ml of methacholine, was used for bronchoprovocation using tidal breathing method and continuous nebulizer output. Under these guidelines, FEV₁ value was determined by deriving FVC curves. Rejection criteria recognized by the ATS⁴ were used for the FVC curves. The equipment used was a Stead-Wells Spirograph (Warren E. Collins), and a model 5650D DeVilbiss PulmoAide air compressor and a DeVilbiss 646 nebulizer.

During stage 1 of the protocol, the best FVC curve was chosen, using criteria already defined, to determine patients' initial FEV₁. In subsequent stages, the lower technically valid FEV₁ value in the FVC curves was chosen that corresponded to the largest degree of bronchoconstriction. Nebulization was made in stage 2 with 3ml of saline solution

**Doentes com asma
brônquica**

**Teste de
broncoprovocação**

sor de ar da marca DeVilbiss PulmoAide modelo 5650D e nebulímetros DeVilbiss 646.

Na fase 01 do protocolo, foi escolhida a melhor curva de CVF utilizando-se os critérios já descritos, para determinarmos o VEF_1 inicial do doente. Nas fases subsequentes, escolheu-se o menor valor do VEF_1 das curvas de CVF, tecnicamente válidas, que corresponderam ao maior nível de broncoconstrição. Na fase 02, a nebulização foi feita com 3ml de solução salina e, a partir da fase 03, o doente foi exposto a nebulizações sucessivas de metacolina, em concentrações crescentes e duplicadas, iniciando com a concentração de 0,125mg/ml de metacolina até 16mg/ml, perfazendo um total de 8 concentrações diferentes de metacolina. O tempo das nebulizações é de 2 minutos, com intervalo de 5 minutos entre o início da próxima fase. Após cada nebulização, o valor do VEF_1 é determinado aos 30 e 90 segundos, sendo utilizado o menor valor tecnicamente válido para análise.

O teste é encerrado quando houver queda igual ou maior do que 20% do VEF_1 ou após atingirmos a concentração de 16mg/ml de metacolina (fase 10). Os valores são expressos como a concentração de metacolina necessária para causar uma queda de 20% no VEF_1 , denominada CP20.

A CP20 é definida como a concentração de metacolina necessária para causar uma queda de 20% no VEF_1 , e o seu cálculo foi obtido conforme as recomendações da ERS⁵.

Após o encerramento do teste de broncoprovação, é realizada a prova broncodilatadora, com 400mcg de salbutamol, com aerocâmara, e verificada a resposta após 20 minutos da inalação, mesmo naqueles que não apresentaram queda significativa do

and from stage 3, the patient was exposed to successive methacholine nebulizations in increasing and doubling concentrations, beginning with 0.125mg/ml of methacholine to 16mg/ml, amounting to a total of 8 separate concentrations of methacholine. Nebulization time was 2 minutes, with intervals of 5 minutes to the start of the next stage. FEV1 value was determined after each nebulization at 30 and 90 seconds with the lowest technically valid value for analysis being used.

The test was concluded when there was a fall greater or equal to 20% of FEV1, or after a concentration of 16mg/ml of methacholine was reached (stage 10). The values are expressed as the concentration of methacholine necessary to cause a 20% fall in FEV1, described as PC20.

PC20 is defined as the concentration of methacholine necessary to cause a 20% drop in FEV1 and its calculation was obtained via the guidelines of the ERS⁵.

After the conclusion of the bronchoprovocation test, the bronchodilator test was carried out with 400 mcg of salbutamol, with aerochamber, and response after 20 minutes inhalation was checked, even in patients not presenting a significant fall in FEV1. The bronchodilator test was positive when an increase of 200 ml occurred for FVC and FEV1 and a 12% difference between pre and post-BD⁴.

Statistical analysis: Measures, standard deviations and amplitudes of the variables analysed were obtained. In view of the nature of the variables, the Wilcoxon nonparametric test, bilateral and considered positive when $p < 0.05$, was used to make comparisons.

A CP20 é definida como a concentração de metacolina necessária para causar uma queda de 20% no VEF_1

VEF₁. A prova broncodilatadora foi positiva quando ocorreu aumento de 200ml para CVF e VEF1 e 12% de diferença entre a fase pré e pós-BD⁴.

Análise estatística – Foram obtidas médias, desvios-padrões e amplitudes das variáveis analisadas. Em função da natureza das variáveis, foi empregado, para comparações, o teste não paramétrico de Wilcoxon, bilateral, e considerado significativo quando $p < 0,05$.

Resultados

Na nossa amostra, observámos um predomínio do sexo feminino e de indivíduos jovens. O Quadro I mostra as características da amostra para os diferentes grupos, por sexo, idade, altura, peso e tabagismo. Como não houve diferença significativa em relação ao tabagismo, os resultados são apresentados apenas por grupos, o que facilitou a tabulação dos mesmos.

Todos os doentes no grupo sarcoidose tinham o diagnóstico confirmado pela apresentação clínica, radiológica e pela evidência histológica de granuloma não caseoso de células epitelióides. Em relação à actividade da doença, utilizando os critérios já descritos, concluímos que 12 doentes estavam em fase activa e 5 em fase inactiva da doença. Em relação ao tempo de doença, 8 doentes estavam em fase aguda e 9 em fase crónica. No grupo de doentes com asma, observámos uma predominância do sexo feminino e uma média de idade de 26,9 anos, para homens, e 31,2 anos, para mulheres. O grupo dos assintomáticos foi escolhido aleatoriamente.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a nenhum dos parâmetros obtidos na espirometria basal. Os resultados

Results

We observed a predominance of female and young subjects in our sample. Table I shows the characteristics of the sample for different groups by sex, age, height, weight and smoking history. As there was not a significant difference in relation to smoking, the results are presented only by groups, which facilitated tabulation of these.

All patients in the sarcoidosis group had a diagnosis confirmed by clinical presentation, radiology and by histological evidence of non-caseous granuloma in epithelioid cells. Using the criteria described above it was concluded that 12 patients were in an active stage and 5 in an inactive phase of the disease. Eight patients were in an acute and 9 in a chronic stage.

In the group of asthma patients we observed a predominance of females and an average age of 26.9 years for men and 31.2 years for women. The control group was chosen randomly.

There were no significant differences between the groups in any of the parameters obtained in the basal spirometry. Results of the bronchoprovocation test are shown in Table II by groups.

It was observed in the asthma group that all individuals presented positive bronchoprovocation, a fall in FEV1 equal or superior to 20% , with an average PC20 of 0.93mg/ml of methacholine and an amplitude between 0.13 and 5.04 of methacholine. The patient with PC20 of 5.04 had asthma in infancy with remission in puberty. The average PC20 in asthma was significantly less than that found in the sarcoidosis group, as shown in Fig. 1. There was no positive bronchoprovocation test in the control group.

Doentes no grupo sarcoidose

Doentes com asma

Quadro I – Características da amostra: sexo, idade (anos), altura (cm), peso (Kg) e tabagismo (maços/ano) no grupo de assintomáticos e nos de doentes com asma e sarcoidose

	SEXO n	IDADE média	ALTURA média	PESO média	TABAGISMO n
Assintomático n = 21	M = 7 H = 14	38,71 31,93	160,64 173,32	57,80 74,61	NF = 14 F = 6 EF = 1
Asma n = 20	M = 13 H = 7	31,15 26,86	158,69 171,50	58,73 68,44	NF = 16 F = 2 EF = 2
Sarcoidose n = 17	M = 14 H = 3	39,07 36,00	160,64 168,17	61,20 71,17	NF = 12 F = 0 EF = 5

H= Homens, M = Mulheres, NF = Não Fumador, F = Fumador, EF= Ex fumador

Table I – Characteristics of sample: sex, age (years), height (cm), weight (kg) and smoking history (pack-years) in control asymptomatic and in patients with asthma and sarcoidosis

	SEX n	AGE average	HEIGHT average	WEIGHT average	SMOKING n
Asymptomatic n = 21	W = 7 M = 14	38.71 31.93	160.64 173.32	57.80 74.61	NS = 14 S = 6 ES = 1
Asthma n = 20	W = 13 M = 7	31.15 26.86	158.69 171.50	58.73 68.44	NS = 16 S = 2 ES = 2
Sarcoidosis n = 17	W = 14 M = 3	39.07 36.00	160.64 168.17	61.20 71.17	NS = 12 S = 0 ES = 5

H= Men, W = Women, NS = Non-smoker, S = Smoker, ES= Ex-smoker

No grupo da asma todos os indivíduos apresentaram broncoprovocação positiva

do teste de broncoprovocação são mostrados no Quadro II, nos diferentes grupos.

Observámos que no grupo da asma todos os indivíduos apresentaram broncoprovocação positiva, queda de VEF₁ igual ou superior a 20% da referência, sendo a média da CP20 de 0,93mg/ml de metacolina e a amplitude entre 0,13 a 5,04mg/ml de meta-

The result of the post-bronchoprovocation bronchodilator test, negative or positive, was derived in accordance with the recommendations of the ATS⁴. Of patients in the sarcoidosis group who presented positive bronchodilator tests, 5 to 6 had respiratory symptoms and one control group subject tested for positive bronchoprovocation. A correlation was made too in the sarcoidosis

Quadro II – Número de indivíduos que tiveram teste de broncoprovocação positivo ou negativo, por grupos e a média do valor da CP20

	BPP/BPN n	CP 20 Média
Assintomático	0/20	0
Asma	20/0	0,93
Sarcoidose	4/13	7,27

n= Número
BPP - Teste de broncoprovocação positivo
BPN - Teste de broncoprovocação negativo
CP 20 – Concentração de metacolina necessária para causar uma queda de 20% do VEF₁

Table II – Numbers of individuals who had a positive or negative bronchoprovocation test, by groups and average PC20 value

	PBN/NBP n	PC 20 Average
Asymptomatic	0/20	0
Asthma	20/0	0.93
Sarcoidosis	4/13	7.27

n= Number
PBP – Positive bronchoprovocation test
NBP – Negative bronchoprovocation test
PC 20 – Concentration of methacholine necessary to cause a FEV1 drop of 20%

radiografia simples do tórax, de acordo com os critérios descritos. Neste grupo, os 4 doentes que tiveram teste de broncoprovocação positivo estavam classificados como em fase activa, com radiografia de tórax tipo 1 e tinham mais de 2 anos de evolução da doença. Ainda relacionámos, neste grupo, a presença de sintomas como a tosse e/ou sibilância em relação ao resultado dos testes de broncoprovocação, como mostra a Quadro III. Nenhum dos doentes apresentava dispneia.

Discussão

Estudos de prevalência sobre asma mostram, na infância, uma preponderância em homens, em relação às mulheres, com tendência a inverter-se na idade adulta. Os indivíduos com asma, que preencheram os critérios para broncoprovocação, foram classificados como acometidos de forma leve, em conformidade com a classificação da OMS. Portanto, representam apenas uma pequena fracção dos asmáticos em controlo ambulatorial de hospital terciário. Na verdade, a exigência, para o teste de broncoprovocação de VEF₁ superior a 70% do previsto, é bastante restritiva, acabando por excluir a

the criteria for bronchoprovocation were classified as light patients, in accordance with World Health Service classifications. They represent, therefore, only a small proportion of asthmatics in tertiary hospital outpatient care. In actual fact, the demand for a bronchoprovocation test of FEV₁ over 70% of that predicted is rather restricted, as it excludes most asthmatics who seek our care. This can be proved by through evidence of absence of previous corticoid treatment in the selected group.

Bronchoprovocation tests with pharmacological agents are particularly used for the diagnosis of the exclusion of asthma, as they have sensitivity and high negative predicted values^{6,7}. In the control group, only negative bronchoprovocation tests were observed. However, we must emphasise that 38.09% had a positive bronchodilator test after the bronchoprovocation test, suggesting that there was an element of bronchial response. In random studies, bronchial hyperactivity can occur in about 10% of asymptomatic individuals⁸.

In the sarcoidosis group, there were 4 patients (23.52) with positive bronchoprovocation tests. In 3 of them (17.64), we ob-

Quadro III – Relação entre tosse e/ou sibilância com o teste de broncoprovocação no grupo da sarcoidose

	Sarcoidose e sintomas respiratórios	
	Presentes	Ausentes
BPP	3	1
BPN	3	10

BPP = Teste de broncoprovocação positivo
BPN = Teste de broncoprovocação negativo

Table III – Relation between cough and/or wheezing with bronchoprovocation test in the sarcoidosis group

	Sarcoidosis and respiratory symptoms	
	Present	Absent
BPP	3	1
BPN	3	10

BPP = Positive bronchoprovocation test
BPN = Negative bronchoprovocation test

maior parte dos asmáticos que nos procuram. Isto pode ser comprovado pela constatação da ausência de tratamento prévio com corticóide, no grupo seleccionado.

Os testes de broncoprovocação com agentes farmacológicos são particularmente utilizados para o diagnóstico de exclusão da asma, por terem sensibilidade e valor preditivo negativo elevados^{6,7}. No grupo dos assintomáticos, só obtivemos testes de broncoprovocação negativos. Entretanto, devemos ressaltar que 38,09% apresentaram prova broncodilatadora positiva após o teste de broncoprovocação, sugerindo que houve um componente da resposta brônquica. Em estudos randomizados, a hiperreatividade brônquica pode ocorrer em cerca de 10% de indivíduos assintomáticos⁸.

No grupo da sarcoidose, tivemos 4 doentes (23,52%) com teste de broncoprovocação positivo. Em 3 deles (17,64%) obtivemos uma CP20 < 8mg/ml. Estes tinham mais de 2 anos de doença, encontravam-se em fase activa e tinham radiografia de tórax com adenomegalia hilar bilateral. Facto este interessante, já que a adenomegalia hilar bilateral costuma ser apresentação radiológica encontrada na fase aguda da sarcoidose e costuma regredir em 60-80% dos doentes, de acordo com a nossa experiência e a de dados descritos na literatura^{9,10,11}. A média da CP20 na sarcoidose foi de 7,27mg/ml, cerca de 8 vezes maior do que a que encontramos na asma (Quadro II e Fig. 1). É importante salientar que o grupo da sarcoidose não tinha até então manifestações de atopia. Um dos doentes com sarcoidose apresentava uma CP20=11,073, ficando portanto numa faixa duvidosa. Quando relacionámos os resultados da broncoprovocação com os da espirometria, presença ou não de distúrbio ventilatório,

maintained PC20 < 8mg/ml. These patients had over 2 years of the illness, were in an active state and had thorax radiographs with bilateral hilar adenopathy. This fact is relevant, as bilateral hilar adenopathy usually displays radiology found in the acute stage of sarcoidosis and usually receded in 60-80% of patients according to our experience and in the findings of other studies^{9,10,11}. Average PC20 in sarcoidosis was 7.27mg/ml, about 8 times more than we found in asthma (Table II and Fig. 1). It is important to stress that this sarcoidosis group had not had any signs of allergy until then. One sarcoidosis patient had PC20 of 11.073, thus being in a doubtful area. When results of bronchoprovocation results are related to those of spirometry and the presence or not of ventilatory disturbance, we note that only one patient, with positive bronchoprovocation, had obstructive disturbance of a light degree. This fact demonstrates that the absence or presence of ventilatory disturbance does not rule out the possibility of a bronchoprovocation test being positive.

Bechtel *et al*¹ carried out bronchoprovocation tests with methacholine on 20 sarcoidosis patients and observed that 50% had positive tests. It is important to emphasise, therefore, that 15 patents reached concentrations of 25mg/ml and only 5 had a positive test below the concentration limit. There is no reference to PC20 measurement, which casts doubt on the assertion that half of sarcoidosis patients have bronchial hyperactivity, as it is not a clear threshold of discrimination used to define hyperreactivity. The same author suggest that bronchial hyperactivity is possibly related to the inflammatory process involving bronchial mucus. In 1984, Konietzko *et al*² published a paper on the

Os testes de broncoprovocação com agentes farmacológicos são particularmente utilizados para o diagnóstico de exclusão da asma

(Na sarcoidose) a ausência ou a presença de distúrbio ventilatório não afasta a possibilidade de o teste de broncoprovocação ser positivo

constatámos que apenas um dos doentes com broncoprovocação positiva tinha distúrbio obstrutivo, de grau leve. Este facto demonstra que a ausência ou a presença de distúrbio ventilatório não afasta a possibilidade de o teste de broncoprovocação ser positivo.

Bechtel e cols.¹ realizaram teste de broncoprovocação com metacolina em 20 doentes com sarcoidose e observaram que 50% haviam tido teste positivo. É importante ressaltar, entretanto, que 15 doentes chegaram a concentrações de 25mg/ml e apenas 5 tiveram teste positivo abaixo da concentração limite. Não há referência sobre a média da CP20, o que torna duvidosa a afirmação de que metade dos doentes com sarcoidose tem hiperreatividade brônquica, pois não é claro o limiar utilizado para definir a hiperreatividade. O mesmo autor sugere que a hiperreatividade brônquica se relaciona, possivelmente, com o processo inflamatório granulomatoso envolvendo a mucosa brônquica. Em 1984, Konietzko e cols.² publicaram um trabalho sobre teste de broncoprovocação, com o carbacol, em 39 doentes com sarcoidose. Encontraram resultados positivos em 33,33%, mas o autor não relaciona os resultados com a radiologia do tórax, a fase ou o tempo de doença. Recentemente, Kirk e cols.³ relataram a presença de hiperreatividade brônquica, na sarcoidose, utilizando histamina, em apenas um entre os 10 doentes estudados. Entretanto, todos os indivíduos analisados tinham comprometimento do parênquima pulmonar, o que difere do nosso estudo, que observou hiperreatividade apenas em indivíduos com comprometimento ganglionar.

A presença de hiperreatividade brônquica verificada por nós em doentes com sarcoidose com adenomegalia hilar bilateral

bronchoprovocation test, with carbacol, in 39 patients with sarcoidosis. Positive results were found in 33.33% of patients, but the author did not compare the results with thorax radiography, the stage or the duration of the disease. Recently, Kirk *et al*³ have reported the presence of bronchial hyperactivity, in sarcoidosis using histamine, in only one out of 10 patients studied. However, all the individuals studied had compromising pulmonary parenchyma, which differed from our study, which only observed hyperactivity in individuals with ganglionic compromise.

The presence of bronchial hyperactivity that we verified in sarcoidosis patients with bilateral hilar adenopathy suggests that there is already bronchial disease and therefore the illness is not restricted to pulmonary scars. The presence of asthmatic symptoms in sarcoidosis was one of the motives for undertaking this research and we observed that 50% of patients who complained of cough and/or wheezing showed positive bronchoprovocation tests, which leads us to conclude that in these cases there is indication of research into bronchial hyperactivity. The sarcoidosis sample did not represent the radiological profile of the classification of sarcoidosis itself, usually gleaned through transversal analysis, but it permitted us to test individuals both in the acute and chronic stages, in activity or not, and with more varied radiological classification.

In relation to bronchodilator testing, we noted the reversibility of the induced obstructive process, characterizing the nature of bronchospastic response and also ratifying the safety of the bronchoprovocation test with methacholine.

sugere que já há acometimento brônquico e que, portanto, a doença não se encontra restrita aos hilos pulmonares. A presença de sintomas asmátiformes na sarcoidose foi um dos motivos para realizarmos esta pesquisa e observámos que 50% dos doentes que se queixavam de tosse e/ou sibilância apresentaram teste de broncoprovocação positivo, o que nos leva a concluir que nesses casos há indicação de investigação de hiperreactividade brônquica.

A amostra da sarcoidose não representou o perfil do cadastro nosológico da própria disciplina, geralmente obtido por análise transversal, mas permitiu-nos testar indivíduos tanto na fase aguda como na fase crónica, em actividade ou não, e com classificação radiológica a mais variada.

Em relação à prova broncodilatadora, constatámos a reversibilidade do processo obstrutivo induzido, caracterizando o carácter broncoespático da resposta e ratificando, também, a segurança do teste de broncoprovocação com metacolina.

Conclusões

A hiperreactividade brônquica avaliada pelo teste de broncoprovocação com metacolina foi observada em 17,64% dos doentes com sarcoidose. Estes doentes apresentavam adenomegalia hilar bilateral, com forma activa e com evolução de mais de dois anos de doença.

De 6 doentes com sarcoidose e sintomas de tosse e/ou sibilância, 50% tiveram teste de broncoprovocação positiva e apenas um, assintomático respiratório, apresentou teste de broncoprovocação positiva com CP20>8mg/ml.

O teste de broncoprovocação com meta-

Conclusions

Bronchial hyperreactivity evaluated by the bronchoprovocation test was observed in 17.64% of patients with sarcoidosis. These patients presented bilateral hilar adenopathy in an active state and with more than 2 years development of the disease.

Of six patients with sarcoidosis and symptoms of cough and/or wheezing, 50% had a positive bronchoprovocation test and only 1 subject in the control respiratory group had a positive bronchoprovocation test with PC20<8mg/ml.

The bronchoprovocation test with methacholine was capable of separating the asthma group from the control group and also sarcoidosis patients with a positive bronchoprovocation test. Nineteen of a total 20 asthma patients presented PC20<4mg/ml.

In 38.09% of the control group, despite not observing a 20% fall in FEV1, we found a positive bronchodilator test showed that there was also bronchospastic response in this group

O teste de broncoprovocação com metacolina foi capaz de separar o grupo da asma do grupo dos assintomáticos e também da sarcoidose com teste de broncoprovocação positivo

colina foi capaz de separar o grupo da asma do grupo dos assintomáticos e também da sarcoidose com teste de broncoprovocação positivo. Na asma, 19 doentes de um total de 20 apresentaram $CP20 < 4\text{mg/ml}$.

Em 38,09% dos assintomáticos, apesar de não ter sido observado queda de 20% no VEF_1 , encontramos prova broncodilatadora positiva, mostrando que há resposta broncoespástica também neste grupo.

Bibliografia/Bibliography

1. Bechtel JJ, Tramell S, Dantzker DR, Bower JS. Airway hiperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:759-61.
2. Konietzko N, Kraft J. Airway hiperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:943.
3. Kirk K, Costa CH, Rufino R, Vaz LFG, Assunção APR, Jansen JM. Hiperreatividade brônquica na sarcoidose. *J Pneumol* 1996;22(supl):78.
4. American Thoracic Society. Standardization of

spirometry - update 1994. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.

5. Sterk PJ, Fabri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 6):53-83.

6. Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway responsiveness: relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:497-500.

7. Chatam M, Blecher ER, Smith PL, Rosenthal RR, Mason P, Norman PS. A comparison of histamine, methacholine and exercise airway reactivity in normal and asthmatics subjects. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:235-40.

8. Cockcroft DW. Bronchial inhalation tests: measurement of nonallergic bronchial responsiveness. *Ann Allergy* 1985;55:527-34.

9. Siltzbach LE. Sarcoidosis: Clinical features and management. *Med Clin North Am* 1967;51:483-502.

10. Bethlem NM, Bethlem EP, James DG. Sarcoidose. In: Bethlem, N. *Pneumologia*. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 1996.

11. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *New Engl J Med* 1997;17:1224-34.